

非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準

非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会

委員長 香美祥二 徳島大学大学院小児科

日本腎臓学会

岡田浩一 埼玉医科大学腎臓内科

要 伸也 杏林大学医学部第一内科

佐藤和一 名古屋大学腎臓内科

南学正臣 東京大学腎臓・内分泌内科

安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

日本小児科学会

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科

芦田 明 大阪医科大学小児科

幡谷浩史 都立小児総合医療センター腎臓内科

日高義彦 信州大学小児科

澤井俊宏 滋賀医科大学小児科

藤丸季可 大阪市立総合医療センター小児総合診療科

外部委員

藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部

吉田瑤子 奈良県立医科大学輸血部

疾患の定義

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) は、志賀毒素による HUS と ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13) 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) 以外の血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy : TMA) で、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を 3 主徴とする疾患である。

診断基準

Definite :

3 主徴が揃い、志賀毒素に関連するものでないこと。血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

・微小血管症性溶血性貧血 : Hb 10 g/dL 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スミアでの破碎赤血球の存在を基に微小血管症性溶血の有無を確認する。

・血小板減少 : PLT 15 万/ μ L 未満

・急性腎障害 (AKI) :

小児例 : 年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍 (血清クレアチニンは、小児腎臓病学会の基準値を用いる。)

成人例 : AKI の診断基準を用いる。

Probable :

急性腎障害(AKI), 微小血管症性溶血性貧血, 血小板減少の3項目のうち2項目を呈し, かつ志賀毒素に関連するものでも, 血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

aHUS(ADAMTS13*¹欠損によるTTPを除外)の病因分類

-
- (1) 補体制御異常 :
 - (ア) 先天性
補体蛋白の遺伝子変異 : H 因子, I 因子, membrane cofactor protein(MCP, CD46), C3, B 因子, トロンボモジュリン*²
 - (イ) 後天性
抗 H 因子抗体などの自己抗体産生*³
 - (2) コバラミン代謝異常症*⁴
 - (3) 感染症*⁵
 - (ア) 肺炎球菌
 - (イ) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)
 - (ウ) 百日咳
 - (エ) インフルエンザ
 - (オ) 水痘
 - (4) 薬剤性*⁶
 - (ア) 抗悪性腫瘍薬
 - (イ) 免疫抑制薬
 - (ウ) 抗血小板薬
 - (5) 妊娠関連
 - (ア) HELLP(hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count)症候群
 - (イ) 子癇
 - (6) 自己免疫疾患・膠原病*⁷
 - (ア) 全身性エリテマトーデス(SLE)
 - (イ) 抗リン脂質抗体症候群
 - (7) 骨髄移植・臓器移植関連
 - (8) その他
-

*¹ADAMTS13, フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor : VWF)の特異的切断酵素

*²溶血試験, 補体蛋白・制御因子の蛋白定量, 遺伝子解析。ただし, 補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても, 補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

*³ELISA, ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

*⁴発症年齢で考慮 : 生後 6 カ月未満, 血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症, 低メチオニン血症

*⁵病原微生物の同定, 血清学的検査による確定診断

*⁶原因薬剤の同定

*⁷自己抗体検査, 抗リン脂質抗体検査, 血清学的検査による確定診断

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断 :

大腸菌の関与を確認する方法 : 培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)・抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断 :

従来, TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により, TTP 症例は人種にかかわらず, その 60~90 % は ADAMTS13 活性が<5 %と著減していることが判明した。したがって aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5 %)は TTP と診断し, これを除外する必要がある。しかしながら, TTP の古典的 5 徴候は現在も臨床現場で用いられており, このなかには ADAMTS13 活性が正常ないし

軽度低下にとどまるものもある。したがって、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：

DIC, 強皮症腎, 悪性高血圧, 抗リン脂質抗体症候群など, TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば, aHUS の可能性を念頭に置き, 各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し, 以下の状況にある場合には, 下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

- ・ 生後 6 カ月未満の症例
- ・ 発症時期が明確でない症例 (潜在性発症例)
- ・ HUS の既往がある症例 (再発症例)
- ・ 原因不明の貧血の既往
- ・ 腎移植後 HUS の再発
- ・ HUS の家族歴 (食中毒事例は除外する)
- ・ 下痢や血便を伴わない症例